

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/19		A 6 1 K 31/19	4 C 0 8 6
31/22		31/22	4 C 2 0 6
31/35		31/35	
31/365		31/365	
31/40		31/40	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-538687(P2000-538687)	(71) 出願人	ワーナー・ランバート・カンパニー WARNER LAMBERT COMPANY
(36) (22) 出願日	平成10年11月20日 (1998.11.20)		アメリカ合衆国ニュージャージー州
(85) 翻訳文提出日	平成12年6月9日 (2000.6.9)		07950, モーリス・ブレインズ, テーバー・ロード 201
(86) 国際出願番号	PCT/US98/24679	(72) 発明者	チャールズ・ラリー・ビスグイアー アメリカ合衆国ミシガン州48105, アンダーバー, タングルウッドドライブ3605
(87) 国際公開番号	WO99/30704	(72) 発明者	ロジャー・スコフィールド・ニュートン アメリカ合衆国ミシガン州48105, アンダーバー, パーズタウントレイル1425
(87) 国際公開日	平成11年6月24日 (1999.6.24)	(74) 代理人	弁理士 高木 千嘉 (外1名)
(31) 優先権主張番号	60/069, 375		最終頁に続く
(32) 優先日	平成9年12月12日 (1997.12.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 スタチン-カルボキシアシルキルエーテル配合物

(57) 【要約】

本発明は、トリグリセリドを低下させ、HDLを上昇させるカルボキシアシルキルエーテル、およびHMG-CoAレダクターゼを阻害し、それによってLDLを低下させるスタチンからなる医薬組成物であり、この組成物は血管系疾患の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 a) カルボキシアルキルエーテルまたは医薬的に許容されるその酸付加塩の量、

b) スタチンまたは医薬的に許容されるその塩の量および

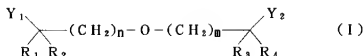
c) 医薬的に許容される担体または希釈剤からなる医薬組成物。

【請求項2】 スタチンは、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチン、セリバスタチンもしくはロバスタチン、またはそれらの医薬的に許容される塩である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 スタチンは、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、メバスタチン、ロバスタチン、セリバスタチンまたはそれらの医薬的に許容される塩である請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】 式I

【化1】



の化合物、a) カルボキシアルキルエーテルまたは医薬的に許容されるその酸付加塩の量、b) スタチンまたは医薬的に許容されるその塩の量、およびc) 医薬的に許容される担体または希釈剤からなる請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】 アトルバスタチンカルシウムおよび6, 6'-オキシピス(2, 2-ジメチルヘキサン酸)からなる請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】 高脂血症に罹っている哺乳動物の脂質低下作用を達成するために第二の医薬組成物と一緒に使用される第一の医薬組成物であり、それらの作用は第一および第二の医薬組成物を別個に投与することにより達成される血中脂質低下作用の総和よりも大きく、第二の医薬組成物はカルボキシアルキルエーテルまたは医薬的に許容されるその酸付加塩の量および医薬的に許容される担体

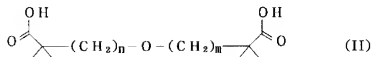
または希釈剤からなり、第一の医薬組成物はスタチンまたは医薬的に許容されるその塩の量および医薬的に許容される担体または希釈剤からなり、ただし上記スタチンはアトルバスタチンまたはその医薬的に許容される塩ではない、第一の医薬組成物。

【請求項7】 スタチンは、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンバクチン、コンバクチン、セリバスタチンもしくはロバスタチンであるか、またはシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンバクチン、コンバクチン、セリバスタチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容される塩である請求項6記載の組成物。

【請求項8】 第二の医薬組成物は、6,6'-オキシピピス(2,2-ジメチルヘキサン酸)からなる請求項7記載の組成物。

【請求項9】 高脂血症に罹っている哺乳動物の血中脂質低下作用を達成するために第二の医薬組成物と一緒に使用される第一の医薬組成物であり、それらの作用は第一および第二の医薬組成物を別個に投与することにより達成される血中脂質低下作用の総和よりも大きく、第二の医薬組成物はスタチンまたは医薬的に許容されるその塩のある量および医薬的に許容される担体または希釈剤からなり、第一の医薬組成物は式II

【化2】



の化合物または医薬的に許容されるその酸付加塩の量および医薬的に許容される担体または希釈剤からなる第一の医薬組成物。

【請求項10】 スタチンは、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンバクチン、コンバクチン、セリ

バスタチンもしくはロバスタチン、またはそれらの医薬的に許容される塩である請求項9記載の組成物。

【請求項11】 6, 6'-オキシピス(2, 2-ジメチルヘキサノ酸)からなる請求項10記載の組成物。

【請求項12】 有害な心臓疾患に罹るおそれがある哺乳動物の心臓のリスク管理のために第二の医薬組成物と一緒に使用される第一の医薬組成物であり、その作用は第一および第二の医薬組成物を別個に投与することにより達成される心臓のリスク管理作用の総和よりも大きく、第二の医薬組成物はスタチンまたは医薬的に許容されるその塩のある量および医薬的に許容される担体または希釈剤からなり、第一の医薬組成物はカルボキシアリルエーテルまたは医薬的に許容されるその酸付加塩の量および医薬的に許容される担体または希釈剤からなる第一の医薬組成物。

【請求項13】 スタチンは、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチン、セリバスタチンもしくはロバスタチン、またはシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容される塩である請求項12記載の組成物。

【請求項14】 6, 6'-オキシピス(2, 2-ジメチルヘキサノ酸)からなる請求項13記載の組成物。

【請求項15】 a) 第一の単位剤形中におけるカルボキシアリルエーテルまたは医薬的に許容されるその酸付加塩の量および医薬的に許容される担体または希釈剤、

b) 第二の単位剤形中におけるスタチンまたは医薬的に許容されるその塩の量および医薬的に許容される担体または希釈剤、および

c) 上記第一の剤形および第二の剤形を含有する容器手段
からなり、ただし上記スタチンはアトルバスタチンまたはその医薬的に許容される塩ではない、哺乳動物において治療効果を達成するキット。

【請求項 16】 スタチンはアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチン、セリバスタチンもしくはロバスタチン、またはシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、コンパクチン、セリバスタチンもしくはロバスタチンの医薬的に許容される塩である請求項 15 記載のキット。

【請求項 17】 式 1 のカルボキシアルキルエーテルからなる請求項 16 記載のキット。

【請求項 18】 6, 6'-オキシピス (2, 2'-ジメチルヘキサ酸) からなる請求項 17 記載の組成物。

【請求項 19】 治療効果が、高脂血症の治療である請求項 15 記載のキット。

【請求項 20】 治療効果が、狭心症の治療である請求項 15 記載のキット。

【請求項 21】 治療効果が、心臓の危険の治療である請求項 15 記載のキット。

【請求項 22】 治療効果が、動脈硬化症の治療である請求項 15 記載のキット。

【請求項 23】 動脈硬化症の治療が、動脈硬化プラークの進行を緩徐化する請求項 22 記載のキット。

【請求項 24】 動脈硬化プラークの進行が、冠状動脈において緩徐化される請求項 23 記載のキット。

【請求項 25】 動脈硬化プラークの進行が、頸動脈において緩徐化される請求項 23 記載のキット。

【請求項 26】 動脈硬化プラークの進行が、末梢動脈系において緩徐化される請求項 23 記載のキット。

【請求項 27】 動脈硬化症の治療が、動脈硬化プラークの退行を生じる請求項 22 記載のキット。

【請求項２８】 動脈硬化プラークの退行は、冠状動脈で生じる請求項２７記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

本発明は、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールの血漿中レベルの低下を生じることが知られているスタチン化合物、および高密度リポタンパク質（HDL）コレステロールを上昇させる化合物、カルボキシアルキルエーテルの配合物に関する。この配合は血管系疾患および糖尿病の治療に有用である。

【0002】

【背景技術】

いくつかの臨床試験により、哺乳動物においてある種の形態のコレステロールの低下は、循環コレステロールが正常レベルよりも高い患者、ならびにコレステロールの正常レベルを有する患者の両者において、心臓発作、突然死およびアンギナの治療および予防に有効な方法であることが確立されている。悪玉コレステロール、LDLの低下は心臓血管系疾患たとえば、冠状動脈系心疾患、動脈硬化症、心筋梗塞、卒中、脳梗塞、およびバレーン血管形成術後の再狭窄を有する患者、ならびにそれらを発症するリスクが高い患者の処置における内科医の一義的目標となっている。多くの内科医は現在、コレステロールレベルが正常な健康な対象者における純粋な予防的処置としてコレステロール低下薬を使用して、心臓血管系疾患の発症を防御している。

【0003】

最も一般的に用いられているコレステロール低下薬は、コレステロールの生合成経路の初期の律速工程であるHMG-C_oAのメバロン酸への変換の触媒に関与する酵素、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルルコエンザイムA（HMG-C_oA）リダクターゼ酵素を阻害する化合物のスタチン類である。

【0004】

哺乳動物に天然に存在する循環血中コレステロールには、数種の形態がある。一部の形態は「悪玉」コレステロールと考えられ、一方、他の形態は「善玉」コレステロールと考えられ良好な健康に必須である。良好な形態のコレステロールはHDLであることが確立されている。悪いコレステロールは、LDLである。

他の形態のLDLコレステロール、特に悪い形態は、リポタンパク質(a)もしくは「Lp(a)」と呼ばれる修飾型のLDLである。高レベルのLp(a)は現在では有害であると考えられ、心臓血管系疾患を誘導する可能性があり、心疾患による死を導くリスク因子の一つであるとされている。

【0005】

冠状動脈系心疾患のような血管系疾患、卒中および末梢血管系疾患も、依然として全世界を通じて死亡および廃疾の原因の第一位となっていて、新たな改良された治療ならびにこれらの疾患の形成を現実予防する薬剤の開発に対するニーズが続いている。

【0006】

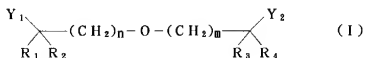
本発明者らは今回、血管疾患の処置および予防がスタチンとカルボキシアルキルエーテルの配合物の投与によって達成されることを発見した。典型的なカルボキシアルキルエーテルは米国特許第5,648,387号に記載されている。この記載を参照により本明細書中に組み入れる。

【0007】

【発明の開示】

本発明は、スタチンの有効量とカルボキシアルキルエーテルの有効量からなる医薬組成物を提供する。さらに詳しくは、本発明は、スタチンと、式I

【化3】



(式中、nおよびmは独立に2～9の整数であり、

R₁、R₂、R₃およびR₄は、独立にC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルであるか、R₁およびR₂はそれらが結合する炭素原子とともにまたR₃およびR₄はそれらが結合する炭素原子とともに3～6個の炭素を有する炭素環を構成してもよく、

Y₁およびY₂は、独立にCOOH、CHO、テトラゾール、およびCOOR₅(この場合、R₅はC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニ

ルである)であり、

この場合、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよびフェニルから選択される1個または2個の基で置換されていてもよい)を有するカルボキシアルキルエーテルとの組み合わせである、

【0008】

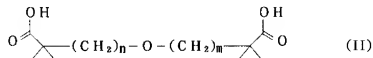
本発明に用いられる好ましい化合物は、上記式においてnおよびmは同じ整数であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はそれぞれアルキル基である。

Y_1 および Y_2 が独立にCOOHまたはCOOR₅(R_5 はアルキルである)の化合物がさらに好ましい。

【0009】

本発明に用いられる最も好ましい化合物は、式II

【化4】

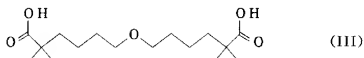


(式中、nおよびmはそれぞれ2、3、4または5から選択され、理想的には4または5である)を有する。

【0010】

特に好ましい化合物は、式III

【化5】



を有する。

【0011】

本発明の配合物にはまた、式Iの酸の医薬的に許容される塩を用いることもできる。

式Iの化合物と配合に使用される典型的なスタチンには、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ペロスタチ

ン、フルバスタチン、ロバスタチン、ダルバスタチンおよびフルインドスタチンが含まれる。スタチンは医薬的に許容される塩として用いることもできる。

【0012】

本発明の特に好ましい組成物では、式IIのカルボキシアルキルエーテルを、アトルバスタチンカルシウム、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ロバスタチン、およびセリバスタチンから選択されるスタチンとともに使用する。最も好ましい組成物においては、式IIIの化合物がアトルバスタチンカルシウムとともに使用される。

【0013】

血管系疾患たとえば末梢血管系疾患、冠状動脈系心疾患、卒中、および再狭窄の治療方法も本発明によって提供される。

【0014】

本発明は、Lp(a)、血漿トリグリセリド、超低密度リポタンパク質(VLDL) コレステロール、LDLコレステロール、およびアポリポタンパク質Bを低下させる方法を提供する。本発明はさらに、血漿HDLコレステロール、アポリポタンパク質A-I、およびアポリポタンパク質Eを上昇させる方法を提供する。本発明はまた、本発明の配合物を投与することによりインスリン感受性を上昇させて、非インスリン依存性糖尿病を治療および予防する方法を提供する。

【0015】

本発明者らは、スタチンとカルボキシアルキルエーテルとの配合により、驚くべきことに血管系疾患ならびに糖尿病の治療および予防に有効な組成物が提供されることを発見した。上述のように、ここで用いられる「カルボキシアルキルエーテル」は米国特許第5,648,387号に記載されたような化合物である。この記載を参照により本明細書中に組み入れる。これらの化合物は遊離酸、塩の形態、またはテトラゾリルもしくはアルデヒド類縁体とすることもできる。

【0016】

本発明の配合物の他の活性成分はスタチンである。本明細書および特許請求の範囲において用いられる「スタチン」の語は、「3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムAレダクターゼ阻害剤」および「HMG-CoAレダク

ターゼ阻害剤」の語と同義である。これらの3つの語は、本明細書および特許請求の範囲を通じて互いに交換可能に用いられる。この同義語は、スタチンが3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムAレダクターゼ-の阻害剤であり、それ自体、血漿コレステロールの血中レベルの低下に有効であることを示唆している。スタチンおよびその医薬的に許容される塩は哺乳動物特にヒトにおいて低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）レベルの低下に特に有用である。

【0017】

本発明における使用に適当なHMG-CoAレダクターゼ阻害剤には、それらに限定されるものではないが、シンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、セリバスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンバクチン、コンバクチン、もしくはロバスタチン;またはシンバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、フルインドスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンバクチン、コンバクチン、もしくはロバスタチンの医薬的に許容される塩が含まれる。しかしながら、アトロバスタチンカルシウムが本発明の配合物中に使用される特に好ましいスタチンであることを銘記すべきである。米国特許第5,273,995号参照。この記載を参照により本明細書中に組み入れる。

【0018】

ここに開示されたスタチンは本技術分野の熟練者には周知の方法によって製造される。特にシンバスタチンは米国特許第4,444,784号に開示された方法に従って製造できる。この記載を参照により本明細書中に組み入れる。プラバスタチンは米国特許第4,346,227号に開示された方法により製造できる。この記載を参照により本明細書中に組み入れる。セリバスタチンは米国特許第5,502,199号に開示された方法に従って製造できる。この記載を参照により本明細書中に組み入れる。セリバスタチンは別法として、欧州特許公開EP 617019号に開示された方法によって製造できる。メバスタチンは米国特許第3,983,140号に開示された方法に従い製造できる。この記載を参照により本明

細書に組み入れる。ペロスタチンは米国特許第4,448,784号および米国特許第4,450,171号に開示された方法に従い製造できる。この両記載を参照により本明細書中に組み入れる。フルバスタチンは米国特許第4,739,073号に開示された方法に従い製造できる。この記載を参照により本明細書中に組み入れる。コンバクチンは米国特許第4,804,770号に開示された方法により製造できる。この記載を参照により本明細書中に組み入れる。ロバスタチンは米国特許第4,231,938号に開示された方法に従い製造できる。この記載を参照により本明細書中に組み入れる。ダルバスタチンは欧州特許出願公開第738510A2号に開示された方法により製造できる。フルインドスタチンは欧州特許出願公開第363934A1号に開示された方法により製造できる。ジヒドロコンバクチンは米国特許第4,450,171号に開示された方法に従い製造できる。この記載を参照により本明細書中に組み入れる。

【0019】

上記スタチンのいくつかは、化学構造の一部として、遊離カルボン酸または遊離アミン基を含有することが認められる。さらに、本発明の範囲内のいくつかのスタチンはラクトン部分を含有し、それは遊離カルボン酸型と平衡状態で存在する。これらのラクトンは、そのラクトンの医薬的に許容される塩を製造することによってカルボキシレートとして維持することができる。すなわち、本発明は、これらのカルボン酸またはアミン基の医薬的に許容される塩を包含する。「医薬的に許容される塩」の表現は医薬的に許容される酸付加塩および医薬的に許容される陽イオン塩の両者を包含する。「医薬的に許容される陽イオン塩」の表現は、それらに限定されるものではないがアルカリ金属塩（たとえばナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（たとえばカルシウムおよびマグネシウム塩）、アルミニウム塩、アンモニウム塩、ならびに有機アミンたとえばベンザチン（N,N'-ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、ペネタミン（N-ベンジルフェネチルアミン）、ジエチルアミン、ピペラジン、トロメタミン（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール）およびプロカインのような塩を明示する意図である。「医薬的に許容される酸付加塩」の表現は、

それらに限定されるものではないが塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、一水素硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩（メシレート）およびp-トルエンスルホン酸塩（トシレート）を明示する意図である。

【0020】

遊離カルボン酸を含むスタチンの医薬的に許容される陽イオン塩は、遊離の酸型のスタチンを適当な塩基、通常は1当量を共溶媒中で反応させることにより、容易に製造することができる。典型的な塩基は、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、カリウムメトキシド、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、ベンザチン、コリン、ジエタノールアミン、ピペラジン、およびトロメタミンである。塩は濃縮乾固するか、または非溶媒を加えることにより単離される。多くの場合、好ましくは、塩は酸の溶液を陽イオンの異なる塩（エチルヘキサン酸ナトリウムまたはカリウム、オレイン酸マグネシウム）の溶液と、溶媒（たとえば酢酸エチル）を用いて混合し、それから所望の陽イオン塩を沈殿させ製造し、あるいは他の方法で濃縮および／または非溶媒の添加により単離することができる。

【0021】

遊離のアミン基を含むスタチンの医薬的に許容される酸付加塩は、スタチンの遊離塩基型を適当な酸と反応させることによって容易に製造することができる。塩が一塩基酸（たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩）、二塩基酸の水素型（たとえば、一水素硫酸塩、コハク酸塩）または三塩基酸の二水素型（たとえば、二水素リン酸塩、クエン酸塩）からの場合には、少なくとも1モル当量、通常は1モル過剰の酸を使用する。しかしながら、硫酸塩、ヘミコハク酸塩、一水素リン酸塩またはリン酸塩のような塩を所望の場合は適切で正確な化学当量の酸が一般に使用される。遊離の塩基および酸は通常、共溶媒中で混合され、これから所望の酸を沈殿させるか、または他の方法で濃縮および／または非溶媒の添加により単離することができる。

【0022】

さらに、カルボキシアルキルエーテルおよびその医薬的に許容される酸付加塩

は水和物または溶媒和化合物として存在することもある。さらに、本発明のスタチンおよび本発明のスタチンの医薬的に許容される塩もまた、水和物または溶媒和化合物として存在することもある。上記水和物または溶媒和化合物もまた、本発明の範囲に包含される。

【0023】

本発明の医薬配合物および方法はすべて哺乳動物特にヒトにおける動脈硬化症、狭心症ならびに高血圧症および高脂血症の存在によって特徴づけられる状態の予防および治療の薬剤としての治療的使用に適合している。さらにこれらの疾患および状態は心疾患および有害な心臓状態の発症に密接に関連するので、これらの配合物および方法は、抗動脈硬化薬、抗狭心症薬、抗高血圧症薬および抗高脂血症薬としてのそれらの作用により、有害な心臓状態を発症する危険のある患者および有害な心臓疾患に罹患している患者の心臓のリスクの管理に有用である。

【0024】

本発明の組成物の哺乳動物（たとえばヒト）における動脈硬化症の治療用医薬としての有用性は、慣用のアッセイおよび以下に記載するような臨床プロトコールにおける本発明の化合物の活性により証明される。

【0025】

【実施例】

実施例1

アトルバスタチンカルシウム (CI-981) および式IIIの化合物 (CI-1027) の単独および配合物での代謝作用を、以下のプロトコールにより、ラットで評価した。

体重201~225gの雄性Sprague-DawleyラットをCharles Rivers Laboratoriesから購入した。動物には高コレステロール固形飼料 (Ralston Purina Chow 150) を与え、水は自由に摂取させた。アトルバスタチンカルシウム (CI-981, 30mg/kg)、ならびに6,6'-オキシビス-(2,2-ジメチルヘキサン酸カルシウム塩 (CI-1027, 30mg/kg) を個々におよびCI-981 30mg/kg+CI-1027 10mg/kgを、1.5%カルボキシメチルセルロース (ナトリウム塩、低粘度、Sigma 品目C-8758, St.Louis, MO) +0.2% Tween-20 (Sigma 品目P-1379,

St. Louis, MO) の混合物中に懸濁した。この懸濁液を経口チューブにより各試験動物に、14 日間にわたり各日の午前 6:00 と 9:00 の間に投与した（各投与基準を 8 匹の試験動物に与えた [N=8]）。対照動物群（N=8）にはビヒクルのみを投与した。処置 14 日後、血液サンプルを採取し、脂質およびポタンパク質の血漿レベルを測定した。結果は以下の表 1 に示す。

【0026】

【表 1】

表 1

ラットの飼料中にCI-981, CI-1027, およびCI-981+CI-1027 配合物を2週間加えて処置した効果

処置群	mg/kg/日	N	トリグリセリド (mg/dL)	総コレステロール (mg/dL)	VLDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	$\frac{HDL}{VLDL+LDL}$
対照		8	118±11	41±1	6.1±0.6	11.3±0.8	23±1	1.37±0.10
CI-981	30	8	87±11	49±3	7.9±1.0	19.1±1.6	22±2	0.86±0.11
CI-1027	10	8	58±9	58±4	3.2±0.6	3.4±0.4	59±4	8.57±0.99
CI-981+CI-1027	30/10	8	63±8	49±2	5.6±1.0	11.1±1.7	33±2	2.59±0.62

【0027】

以下の表2は、対照群に比較して処置群における百分率(%)変化を示す。

表 2

ラットの飼料中CI-981, CI-1027, およびCI-981+CI-1027 配合物により生じた対照からの百分率変化

処置群	mg/kg/日	N	トリグリセリド (%変化)	総コレステロール					HDL	HDL VLDL+LDL
					VLDL	LDL				
対照		8	0	0	0	0	0	0		0
CI-981	30	8	-26	+19	+30	+69	-	4	-	37
CI-1027	10	8	-51	+42	-48	-70		+126		+526
CI-981+CI-1027	30/10	8	-47	+19	-8	-2		+43		+89

【0028】

実施例2

上述の実験を遺伝子的に変化させたマウス、すなわちLDL受容体ノックアウト

トマウスを用いて反復した。LDLr(—/—)マウスはJackson Laboratoriesから入手した。コロニーを樹立させて維持した。実験には雌のマウスを選択し、正常な固形飼料(Ralston Purina)で飼育し、水は自由に摂取させた。マウスは温度調整した室(24℃)でケージあたり2~4匹を収容し、実験前および実験中は、明12時間/暗12時間のサイクルに置いた(毎日午前6時に点灯した)。試験化合物は実施例1に記載と同じビヒクル(1.5%カルボキシメチルセルローズ+0.2%Tween-20)中の懸濁液として処方した。CI-981およびCI-1027の両者は、それぞれ、30mgおよび60mgの個々の用量で処方した。CI-981+CI-1027の配合物は、30mg/kg CI-981+30mg CI-1027および60mg/kg CI-981+60mg CI-1027の用量で処方した。10匹の動物(N=10)は対照として使用しビヒクルのみを与えた。10匹のマウスの一群にはCI-981単独を、第二の10匹のマウスの群にはCI-1027単独を、第三の10匹のマウスの群にはCI-981+CI-1027の配合物(30mg/kg+30mg/kg)、そして第四の10匹のマウスの群にはCI-981+CI-1027の配合物(60mg/kg+60mg/kg)を与えた。試験化合物の動物への投与は、経口チューブにより、14日間毎日午前6:00と9:00の間に行った。14日目の終わりに動物を屠殺し、血液サンプルを採取して、脂質およびリポタンパク質を分析した。結果は表3に示す。

【0029】

【表3】

表 3

LDL受容体ノックアウトマウスにおけるCI-981, CI-1027, およびCI-981+CI-1027 配合物による2週間処置の効果

処置群	mg/kg/日	N	トリグリセリド (mg/dL)	総コレステロール (mg/dL)	VLDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	$\frac{HDL}{VLDL+LDL}$
対照		10	79 \pm 7	329 \pm 23	6.3 \pm 0.5	246 \pm 20	76 \pm 6	0.32 \pm 0.03
CI-981	60	10	86 \pm 5	261 \pm 23	11.8 \pm 2.4	192 \pm 24	57 \pm 5	0.33 \pm 0.04
CI-1027	60	10	110 \pm 20	208 \pm 13	11.2 \pm 4.0	110 \pm 12	85 \pm 11	0.84 \pm 0.15
CI-981+CI-1027	30/30	10	88 \pm 9	173 \pm 10	8.1 \pm 2.0	104 \pm 9	62 \pm 5	0.6 \pm 0.68
CI-981+CI-1027	60/60	10	90 \pm 7	139 \pm 12	8.5 \pm 2.7	70 \pm 8	60 \pm 3	0.83 \pm 0.07

【0030】

以下の表4は、対照群に比較して処置群における百分率(%)変化を示す。

【表4】

表 4

LDL受容体ノックアウトマウスにおいてCI-981, CI-1027, およびCI-981+CI-1027により生じた対照からの百分率変化

処置群	mg/kg/日	N	トリグリセリド (%変化)	総コレステロール	VLDL	LDL	HDL	HDL VLDL+LDL
対照		10	0	0	0	0	0	0
CI-981	60	10	9	-21	87	-22	-25	3
CI-1027	60	10	39	-37	78	-55	12	162
CI-981+CI-1027	30/30	10	11	-47	29	-58	-19	88
CI-981+CI-1027	60/60	10	14	-58	35	-72	-21	159

【0031】

実施例1および2からの上述のデータは、本発明に従いスタチンをカルボキシルアルキルエーテルと配合することにより、めざましい驚くべき代謝作用の達成されることが確立された。

【0032】

実施例3

式IIIの化合物およびスタチン、単独および配合の動脈硬化症の治療に対する効果

この試験は、式IIIの化合物（化合物III）またはその医薬的に許容される塩とスタチンの配合の、冠状動脈系および頸動脈系疾患の進行/後退に対する効果に関する予期される無作為化評価である。この試験は、式IIIの化合物またはその医薬的に許容される鹽付加塩とスタチンたとえばアトルバスタチンカルシウムの配合物が確立された疾患を有する患者において冠状動脈血管造影または頸動脈超音波の変化によって明らかのように存在する冠状動脈系疾患（CAD）の進行の緩徐化もしくは停止または後退の発現に有効であることを示すために使用される。

【0033】

この試験は、最低約500症例、好ましくは約780～約1200症例の二重盲検プラセボ制御試験として実施された冠状動脈系疾患の冠状動脈造影術による証明である。患者は以下に掲げるようなある種の参入基準を満たしたのち、試験に組み入れられた。

【0034】

参入基準：この試験への参入を受理される患者は、参入基準を満たさなければならない。すなわち、患者は男性もしくは女性、年齢18～80歳で、冠状動脈造影が臨床的に指示された成人患者でなければならない。患者は、最低1セグメント（非PTCA、非バイパス、非MI血管）での定量的冠状動脈造影（QCA）により、以後の評価に次の3年間は介入を要するとは思えないと判断されるたとえば30～50%の有意な病巣の存在が認められる。分析下にあるセグメントは干渉されていないことが要求される。経皮的経管的血管形成術（PTCA）はバルーンカテーテルの挿入によりセグメントを干渉するので分析は非PTCAセグメントが要求される。分析されるセグメントはまた、血栓症たとえば心筋梗塞（MI）に冒されたことのないことが要求される。すなわち、非MI血管であることが要求される。分析されるセグメントには、左主、近位、中位および遠位前

下行、第一および第二斜行枝、近位および遠位左回旋枝、第一または最大腔肺角縁、近位、中位および遠位右冠状動脈が包含される。患者は血管造影の評価時または血管造影の評価の受理前3カ月以内に血栓状態のような症状またはPTCAのような手術の介入がなかったことを条件にカテーテル法もしくは放射性核種または心エコー法によって測定された30%以上の駆出率を有する。

【0035】

一般に、患者数および何らかの設備の物理的制限により試験は多重施設において実施される。試験への組み込み時、患者は定量的冠動脈造影ならびにB様式の頸動脈超音波を受け、指定された試験センターでの頸動脈コンプライアンスの査定を受けた。これは各患者についてのベースラインが確立される。一旦試験に組み入れられたならば、患者は無作為化され式IIIの化合物（200mg）およびプラセボまたはスタチン（用量は使用された特定のスタチンによるが、一般に最初は80mgを使用）ならびにプラセボまたは式IIIの化合物（200mg）およびスタチン（80mg）を投与される。熟練者には、化合物IIIの遊離塩基型もしくは他の塩型またはスタチンの遊離塩基型もしくは他の塩型を本発明に使用できることは自明のとおりである。スタチンおよび化合物IIIのこれらの他の型についての投与量の計算は関連する種の分子量に関する単純な比を求めることによって達成される。化合物IIIの量は必要に応じて変動させることができる。一般に、患者は200mgで開始し、この量は臨床医師の決定により最低50mgまで低下される。スタチンの量も、同様に患者を最もよく知る医師によって決定される場合、80mgまで低下される。患者は1～3年間モニターされるが、一般に3年が好ましい。頸動脈の動脈硬化およびコンプライアンスのB様式頸動脈超音波評価は試験中を通じ規則的な間隔で実施するのが好ましい。

【0036】

一般に6カ月間隔が適当である。通常、この評価はB様式の超音波装置を用いて実施される。しかしながら本技術分野の熟練者によれば、この評価は他の様式で実施することもできる。冠動脈の造影は1～3年の処置期間の最後に行われる。ベースラインおよび処置前の冠動脈造影、ならびに頸動脈B様式超音波の介入では、新たな損傷または存在した動脈硬化損傷の進行が評価される。動脈コ

ンプライアンスの測定はベースラインからおよび6カ月の評価期間にわたる変化を評価する。

【0037】

この試験の一義的な目的は、カルボキシアルキルエーテルまたはその医薬的に許容される酸付加塩とスタチンの配合が、臨床的な冠状動脈系疾患を有する患者において、定量的冠状動脈造影術（QCA）により測定される動脈硬化損傷の進行を低下させることを示すことである。QCAは測定する動脈の管腔の開口を測定する。

【0038】

この試験の一義的な終点は冠状動脈枝の平均中央セグメント直径における変化である。すなわち、動脈セグメントの直径をそのセグメントの長さ方向に沿って様々な場所で測定する。ついでそのセグメントの平均直径を決定する。多くのセグメントの平均セグメント直径が測定されたのち、すべてのセグメントの平均の平均を決定して、平均中央セグメント直径に到達する。スタチンおよび化合物IIIまたはその医薬的に許容される酸付加塩を服用した患者の平均セグメント直径はより緩やかに減少するか、完全に停止するか、または平均セグメント直径に増大が見られる。これらの結果はそれぞれ動脈硬化の緩徐な進行、動脈硬化の進行における無変化および動脈硬化の後退を表す。

【0039】

この試験の第二の目的は、カルボキシアルキルエーテルまたはその医薬的に許容される酸付加塩およびスタチンの配合が、化合物IIIもしくはその医薬的に許容される酸付加塩およびスタチンの単独投与よりも、12個の別個の壁セグメントで平均した最大内膜-中間厚測定値（平均-最大）の時間の関数としての傾斜によって測定した冠動脈の動脈硬化の進行速度を低下させることである。スタチンおよび化合物IIIまたはその医薬的に許容される塩を服用した患者の内膜-中間厚は、より緩徐に増大するか、増大を停止するか、または減少する。これらの結果は、それぞれ動脈硬化の緩徐な進行、動脈硬化の進行における無変化および動脈硬化の後退を表す。さらに、これらの結果は、用量の決定を容易にするために使用することができる。

【0040】

本発明の化合物の、哺乳動物（たとえばヒト）における狭心症の治療のための医薬としての有効性は、以下に記載する慣用のアッセイおよび臨床プロトコールにおける本発明の化合物の活性によって証明される。

【0041】

実施例4

式IIおよびスタチンの単独および配合物の狭心症治療における効果

この試験は、症候性アンギナの治療に配合して投与された化合物IIまたはその医薬的に許容される酸付加塩およびスタチンの有効性を示す二重盲検、平行アーム無作為化試験である。

【0042】

参入基準：患者は、男性もしくは女性、年齢18～80歳で、以下の心虚血の客観的な証拠、(1) ECGから約1mmまたはそれ以上のストレス試験セグメントの増大、(2) 陽性のトレッドミルストレス試験、(3) 超音波における新たな壁運動異常、または(4) 有意な狭窄と認められる冠状動脈造影、を伴う典型的な胸痛の既往を有する。一般に、約30～50%の狭窄は有意とみなされる。

【0043】

各患者について約10～32週評価される。試験を完了するためには、少なくとも10週が必要である。このスクリーンには約200～800例の患者、好ましくは約400例の患者が評価されて試験を完了することを保証するために十分な患者が使用される。患者は4週間の組み込み期間の間に、以下に掲げる参入基準でコンプライアンスについてスクリーニングされる。スクリーニング基準に合致したならば、患者をその時点で用いられていた抗狭心症薬からウォッシュアウトし、長時間作用型の亜硝酸エステルたとえばニトログリセリン、イソソルビッド-5-モノナイトレートまたはイソソルビッドジナイトレートにより安定化する。このスクリーニングに関連して用いられた場合「ウォッシュアウト」の語は、患者の体内から上記医薬の実質的にすべてを除去するために、その時点で用いられていた抗狭心症薬を中断することを意味する。ウォッシュアウトおよび上述のナイトレートの安定な用量の確立の両者のために8週間の期間をみておくのが

好ましい。長時間作用型ナイトレートの安定な投与時、1週間に1回ないし2回の発作を有する患者は、一般にウォッシュアウト相を飛ばすことが許される。患者がナイトレートで安定化したのち、1週間に1回ないし2回の狭心症の発作を有することを条件に患者は無作為化相に置かれる。無作為化相において、患者は以下に掲げる試験の4つのアームの1つに無作為に配置される。ウォッシュアウト相を完了したのち、各患者についてベースラインを確立するために、参入基準に合致する患者は24時間運動心電図（ECG）たとえばホルター（Holter）モニタリング、運動ストレス試験たとえばトレッドミル、およびフォトンエミッション断層撮影（PET）走査を用いる心筋灌流の評価を受ける。ストレス試験を実施する場合、トレッドミルの速度およびトレッドミルの傾斜は技術者によって制御することができる。トレッドミルの速度および傾斜の角度は一般に試験時に上昇させる。各速度と勾配の上昇の間の時間間隔は一般に改良ブルースプロトコール（Bruce Protocol）を用いて決定される。

【0044】

ベースラインの検討が完了したならば、患者に、以下の試験の4つのアームの1つ：（1）プラセボ、（2）スタチン（約2.5mg～約160mg）、（3）化合物III（約2.5mg～約200mg）または（4）上記用量の化合物IIIとスタチン両者の配合物を開始する。ついで患者は2～24週間モニターする。熟練者には、化合物IIIの遊離塩基型もしくは他の塩型、またはスタチンの遊離塩基型もしくは他の塩型が本発明に使用できることは自明の通りである。スタチンおよび化合物IIIのこれらの他の型についての投与量の計算は関連種の分子量に関する単純な比を用いることによって達成される。

【0045】

モニター期間の終了後、患者は以下の検査を受ける。（1）24時間運動ECGたとえばホルターモニタリング、（2）運動ストレス試験（たとえば上記の改良ブルースプロトコールを用いるトレッドミル、および（3）PET走査を用いる心筋灌流の評価である。患者は疼痛性の虚血症状およびニトログリセリン消費の日記をつけている。試験期間中、患者に発症した狭心症発作の数を正確に記録することが一般に望ましい。患者は狭心症発作の痛みを和らげるため、一般にニ

トログリセリンを服用するので、患者がニトログリセリンを服用した回数は狭心症発作の合理的に正確な記録である。

【0046】

本発明の薬剤配合物の有効性ならびに投与量を明らかにするためには、試験を実施する担当者が記載の試験を使用して患者を評価する。有効な処置はECGによって検出されるような虚血症状の例を減少させ、患者がトレッドミルでより長時間もしくはより高レベルで運動すること、またはトレッドミルで疼痛なく運動すること可能にし、またPET時により良好な灌流の生成もしくは灌流欠陥の減少を生じる。

【0047】

高血圧症および高脂血症の組合わせに罹っている哺乳動物（たとえばヒト）における高血圧症および高脂血症の治療のための医薬としての本発明の化合物の有効性は、以下に記載する慣用のアッセイおよび臨床プロトコールにおける本発明の化合物の活性によって証明される。

【0048】

実施例5

高血圧症および高脂血症の両者を有する患者の治療におけるカルボキシルキルエーテルおよびスタチンの単独および配合物の効果

この試験は、軽度、中等度または重度の高血圧症および高脂血症を有する患者の高血圧症および高脂血症の両者の制御におけるカルボキシルキルエーテルまたはその医薬的に許容される酸付加塩およびスタチンの配合物の有効性を示す二重盲検、平行アーム、無作為化試験である。

【0049】

各患者は10～20週間、好ましくは14週間評価される。約400～800症例が試験を完了することを保証するのに十分な患者がこのスクリーンにおいて用いられる。

【0050】

参入基準：患者は、男性もしくは女性、年齢18～80歳で、高血圧症および高脂血症の両者を有する。高脂血症の存在はある種の正のリスク因子に関してL

LDLコレステロールレベルの評価によって証明される。患者が冠動脈疾患（CHD）を有せず、二未満のリスク因子を有する場合、患者のLDLが $\geq 160\text{ mg/dL}$ ならば、患者は治療を要する高脂血症とみなされる。患者がCHDを有する場合は、患者のLDLが $\geq 130\text{ mg/dL}$ ならば、高脂血症を有するとみなされる。

【0051】

陽性のリスク因子には、（1）男性では45以上、（2）女性では55以上、この場合の女性はホルモン置換療法（HRT）を受けていない、（3）早期心臓血管系疾患の家族歴、（4）現在喫煙者、（5）患者は糖尿病を有する、（6）HDLは 45 mg/dL 未満、および（7）患者は高血圧症を有するが包含される。HDL $> 60\text{ mg/dL}$ は負のリスク因子とみなされ、上述の正のリスク因子の1つを相殺する。

【0052】

患者は上述の参入基準のコンプライアンスについてスクリーニングされる。すべてのスクリーニング基準が満たされたのち、彼らが服用している抗高血圧薬および脂質低下薬をウォッシュアウトされ、NCEP ATP IIステップ1食餌を与える。NCEP ATP II（成人処置パネル、バージョン2）ステップ1食餌は総カロリー摂取の比率として消費できる飽和および不飽和脂肪の量を含有する。このスクリーンに関連して用いられた場合、「ウォッシュアウト」の語は、患者の体内から上記医薬の実質的にすべてを除去するために、その時点で用いられていた抗高血圧薬および脂質低下薬を中断することを意味する。新たに診断された患者は一般に、試験が開始されるまで無処置のままに置かれる。これらの患者はまた、NCEPステップ1食餌を与えられる。4週間のウォッシュアウトおよび食餌安定化期間ののち、患者に以下のベースライン検査（1）血圧および（2）空腹時脂質スクリーニングを受ける。空腹時脂質レベルは患者の空腹状態でのベースライン脂質レベルを決定する。一般に、患者に食事を12時間禁じたのち、この時点で、脂質レベルを測定する。

【0053】

ベースライン検査を実施したのち、患者に以下の1つすなわち（1）固定用量

の化合物III、一般には約25～200mg、(2) 固定用量のスタチン、一般には約2.5mg～約160mg、または(3) 上記用量の化合物IIIおよびスタチンの配合物を開始する。熟練者には、化合物IIIの遊離塩基型もしくは他の塩型、またはスタチンの遊離塩基型もしくは他の塩型が本発明に使用できることは自明のとおりである。スタチンおよび化合物IIIのこれらの他の型についての投与量の計算は関連種の分子量に関する単純な比を用いることによって容易に達成される。患者はこれらの用量に最低6週間、一般的には8週間まで維持される。6～8週間の終了時に患者は試験センターに戻し、ベースライン評価を反復する。試験の終了時における患者の血圧を参入時の患者の血圧と比較する。脂質スクリーンでは、患者の総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、アポB、超低密度リポタンパク質(VLDL)および脂質プロファイルの他の成分を測定する。処置前に比較して処置後に得られた値の改善は薬物配合物の有用性を指示している。

【0054】

有害な心臓症状のリスクでの哺乳動物(たとえばヒト)の心臓のリスクの管理における医薬としての本発明の化合物の有効性は以下に記載する慣用のアッセイおよび臨床プロトコルにおける本発明の化合物の活性によって証明される。

【0055】

実施例6

将来の心臓血管系症状のリスクがある患者に対するカルボキシシルキルエーテルおよびスタチンの単独および配合物の効果

この試験は、将来、心臓血管系症状を有するリスクがある患者の将来の予測された全リスクを減少させるカルボキシシルキルエーテルまたはその医薬的に許容される酸付加塩およびスタチンの配合物の有効性を証明する二重盲検、平行アーム、無作為化試験である。このリスクは Framingham のリスク式 (Framingham Risk Equation) を用いて計算される。患者が Framingham のリスク式で計算して平均を1標準偏差以上越えた場合は、将来の心臓血管系症状のリスクがあるとみなされる。試験は、軽度ないし中等度の高血圧症および高脂血症の両者を有する患者における高血圧症および高脂血症の両者を制御することにより心臓血管系のリ

スクを制御するカルボキシルキルエーテルまたはその医薬的に許容される酸付加塩およびスタチンの固定配合物の効果を評価するために使用される。

各患者は10～20週間、好ましくは14週間評価される。約400～800症例が試験を完了して評価されることを保証するのに十分な患者を採用する。

【0056】

参入基準：男性もしくは女性、年齢18～80歳で、ベースライン5年のリスクを有する患者を包含する。このリスクは、冠動脈系疾患の発症を予測するために使用できることを示す成人男性および女性についての進行中の予測試験、 Framinghamの心臓試験 (Framingham Heart Study) によって定義された上記患者の年齢および性別での平均以上である。年齢、性別、収縮期および拡張期血圧、喫煙の習慣、炭水化物不耐性の有無、左心室肥大の有無、血清コレステロール、および Framingham 集団 (Framingham Population) の正常値より1標準偏差以上大きいHDLのすべてが、患者が有害な心臓疾患の発症のリスクにあるかどうかを決定するために評価される。リスク因子の値を Framingham のリスク式に挿入し、患者が将来の心脈管系症状のリスクにあるかどうか計算される。

【0057】

患者を上に掲げた参入基準のコンプライアンスについてスクリーニングする。スクリーニングした基準のすべてが合致したのち、患者をその時点で使用されていた抗高血圧薬および脂質低下薬ならびにスクリーニングの結果に影響する他の薬剤をウォッシュアウトする。ついで患者に上述のNCEP ATP IIステップ1食餌を与える。新たに診断された患者は一般に試験の開始まで無処置のままである。これらの患者にもNCEP ATP IIステップ1食餌を与える。4週間のウォッシュアウトおよび食餌安定化期間ののち、患者は以下のベースライン検査(1)血圧、(2)絶食、(3)脂質スクリーニング、(4)耐糖能試験、(5)ECG、および(6)心超音波を受ける。これらの試験は、本技術分野の熟練者には周知の標準操作を用いて実施される。ECGおよび心超音波は一般に左心室肥大の有無を測定するために使用される。

【0058】

ベースライン検査を実施したのち、患者に以下の1つすなわち(1)固定用量

の化合物III（約25～200mg）、（2）固定用量のスタチン（約2.5mg～約160mg）、または（3）上記用量の化合物IIIおよびスタチンの配合物を開始する。患者はこの用量に維持され、6～8週でベースライン評価を反復するために戻るように依頼される。この時点で、新しい値がフラミンガムのリスク式に挿入され、患者の将来の心血管系症状の発症のリスクが低くなったか、大きくなかったか、あるいは変化がないか決定される。

【0059】

化合物IIIもしくはその医薬的に許容される酸付加塩、およびアトルバスタチンもしくはその医薬的に許容される塩の、狭心症、動脈硬化、高血圧症および高脂血症に対する効果、ならびに心臓リスクの管理における有効性を証明する上述のアッセイは、本発明の化合物の活性をそれら自体で、または他の既知化合物の活性と比較するための方法を提供する。これらの比較の結果はこのような疾患の治療のためのヒトを含む哺乳動物における投与量レベルの決定に有用である。

【0060】

以下の投与量および本明細書の他の場所および特許請求の範囲に掲げられた他の投与量は約65kg～70kgの範囲の体重を有する平均的ヒト患者についてのものである。熟練した担当者には、体重が65kg～70kgの範囲外にある患者に必要な投与量を、患者の既往歴および患者における疾患たとえば糖尿病の存在に基づいて容易に決定することができる。本明細書および添付の特許請求の範囲に掲げる用量はすべて1日量である。

【0061】

一般的に、本発明によれば、カルボキシアルキルエーテルは一般に約25mg～約500mgの投与量で投与される。好ましくは、化合物IIIは約5mg～約100mgの投与量で投与される。化合物IIIの遊離塩基型または他の塩型が本発明に使用できることは熟練者には自明のとおりである。化合物IIIのこれらの他の型、遊離塩基型または他の塩型についての投与量の計算は関連種の分子量に関する単純な比を用いて容易に達成される。

【0062】

一般的に、本発明によれば、上記スタチンは以下の投与量で投与される。

シンバスタチン：一般に約2.5mg～約160mg、好ましくは約10mg～約40mg；
プラバスタチン：一般に約2.5mg～約160mg、好ましくは約10mg～約40mg；
セリバスタチン：一般的に約2.5μg～約5mg、好ましくは約1mg～約3.2mg；
フルバスタチン：一般に約2.5mg～約160mg、好ましくは約20mg～約80mg；
ロバスタチン：一般的に約2.5mg～約160mg、好ましくは約10mg～約80mg；
アトルバスタチン：一般的に約2.5mg～約160mg、好ましくは約10mg～約80mg；

【0063】

上記スタチンの遊離塩基型または他の塩型が本発明において使用されることは熟練者には自明のとおりである。上記スタチンのこれらの他の型または遊離塩基もしくは他の塩型についての投与量の計算は関連種の分子量に関する単純な比を用いて容易に達成される。

【0064】

本発明の化合物は一般的に、本発明の化合物少なくとも1種とともに医薬的に許容される担体または希釈剤からなる医薬組成物の形態で投与される。すなわち本発明の化合物は、個々にまたは配合して、任意の慣用の経口、非経口、または経皮投与剤形で投与される。

【0065】

経口投与用には、医薬組成物は液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤等の形態とすることができる。各種賦形剤たとえばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムを含有する錠剤は、各種崩壊剤たとえばデンプン好ましくは馬鈴薯またはタピオカデンプンおよびある種のケイ酸塩、ならびに結合剤たとえばポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチンおよびアラビアゴムとともに使用することができる。さらに、滑沢剤たとえばステアリン酸マグネ

シウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクは打錠の目的にきわめて有用である。類似のタイプの固形組成物がまた軟質および硬質ゼラチンカプセルの充填剤として用いられる。この関連での好ましい材料には、またラクトースもしくは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。経口投与用に水性懸濁剤および／またはエリキシー剤を所望の場合は、本発明の化合物を各種の甘味剤、矯味剤、着色剤、乳化剤および／または懸濁剤、ならびに希釈剤たとえば水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびそれらの各種混合物と混合することができる。

【0066】

本発明の配合物はまた、制御放出製剤たとえば遅延放出または早期放出製剤として投与することもできる。本発明の配合物のこのような制御放出製剤は本技術分野の熟練者には周知の方法を用いて調製することができる。投与方法は、患者の状態および要求を評価したのち、担当医もしくは本技術分野の他の熟練者により決定される。一般に好ましいアトロバステンカルシウムの製剤は、米国特許第5,686,104号に記載されたLipitor（登録商標）である。この記載は参照により本明細書中に組み入れる。

【0067】

非経口投与の目的では、胡麻油もしくは落花生油または水性ポリエチレングリコール、ならびに相当する水溶性塩の滅菌水溶液を使用できる。このような水溶液は必要に応じて適当に緩衝化し、液体希釈剤は最初に十分な食塩もしくはグルコースによって等張化することが好ましい。これらの水性溶液は、特に静脈内、筋肉内、皮下、および腹腔内注射の目的に適している。この関連で使用される滅菌水性媒質はすべて本技術分野の熟練者には周知の標準技術によって容易に得ることができる。

【0068】

ある量の活性成分を含有する各種医薬組成物の製造方法は周知であるか、またはこの開示を参照すれば本技術分野の熟練者には明らかとなり得る。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15版（1975）を参照されたい。

【0069】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物0.1%～95%、好ましくは1%～70%を含有する。いずれにしても、この投与される組成物または製剤は本発明の化合物のある量を処置される患者の状態または疾患に対する有効量で含有する。

【0070】

本発明は、別個に投与してもよい活性成分の配合物による疾患および状態の治療に関するものであるから、本発明はまた別個の医薬組成物をキット形態で配合することに関する。キットには2種の別個の医薬組成物、カルボキシアルキルエーテルまたはその医薬的に許容される酸付加塩およびスタチンまたはその医薬的に許容される塩を包含する。キットは別個の組成物を含有させるための容器手段、たとえば仕切られた瓶または仕切られたホイルパッケージを包含するが、別個の組成物を単一の仕切られていない容器内に包含させてもよい。キットは通常、相乗効果を達成するための別個の成分の投与の指示を包含している。別個の成分が異なる剤形（たとえば経口および非経口）で投与されるのが好ましい場合、異なる投与間隔で投与される場合、または配合物の個々の成分の処方医師による量の決定が望ましい場合に、キット形態は特に有利である。

【0071】

本発明は以上記述した特定の実施態様によって限定されるものではなく、上述の特許請求の範囲によって定義される新規な概念の精神および範囲から逸脱することなく、様々な変化および変形が可能であることを理解すべきである。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 98/24679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/19 A61K31/40 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/365
A61K31/35 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
A	US 5 648 387 A (BISGAIER CHARLES LARRY ET AL) 15 July 1997 cited in the application	
A	HEINONEN T M ET AL: "ATORVASTATIN, A NEW HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR AS MONOTHERAPY AND COMBINED WITH COLESTIPOL" JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, vol. 1, no. 2, 1996, pages 117-122, XP000618614	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation, or other special reason (as specified)

"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed "invention" cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed "invention" cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other "prior documents", such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 1999

Date of mailing of the international search report

06/04/1999

Name and mailing address of the ISA:
European Patent Office, P.O. Box 5010 Patentplatz 2
NL-2280 HS Rijswijk
The Netherlands
Tel: (+31-70) 8400500, Tx: 31 651 990 01,
Fax: (+31-70) 840 0510

Authorized officer

VILLA RIVA, A

Form PCT/ISA219 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/US 98/24679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5548387 A	15-07-1997	AU 692359 B	04-06-1998
		AU 4776896 A	16-10-1996
		BG 101993 A	29-05-1998
		CA 2215233 A	03-10-1996
		CN 1182415 A	20-05-1998
		CZ 9702922 A	14-10-1998
		EP 0820428 A	28-01-1998
		FI 973713 A	24-09-1997
		HU 9801825 A	28-12-1998
		NO 974397 A	20-11-1997
		PL 322407 A	19-01-1998
		WO 9630328 A	03-10-1996
		US 5750569 A	12-05-1998
		US 5783600 A	21-07-1998
		US 5756544 A	26-05-1998

Copies (PCT/ISAQ15 (patent family member) (July 1999))

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K	31/44	A 6 1 K	31/44
	31/47		31/47
	31/505		31/505
A 6 1 P	3/06	A 6 1 P	3/06
	3/10		3/10
	9/00		9/00
	9/10		9/10
43/00	1 2 1	43/00	1 2 1
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU		
Fターム(参考)	4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BA17 BC05 BC13 BC17 BC28 BC42 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA36 ZA45 ZC33 ZC35 4C206 AA01 AA02 AA03 DA02 DB03 DB56 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA36 ZA45 ZC33 ZC35		